

第2種指定化学物質候補の有害性根拠

参考資料1③

■発がん性

		分類結果あり	IARC	産衛学会	ACGIH	EPA			NTP	EU	クラス案
			IARC	産衛学会	産衛学会	ACGIH	1986	1996	2005	NTP	
Z-39	1937-37-7	●	1	2A						1B	1
S9	98-88-4	●	2A	2B	A4						2
S21	96-24-2	●	2B								2
S29	64-67-5	●	2A	2A				R		1B	2
S38	3296-90-0	●	2B	2B				R			2
S67	123-35-3	●	2B	2B							2

備考

発がん性に関するIARC等の分類はハザードによる分類であり発がん性の強さや発がんリスクの大きさを示すものではない。

以下に各機関における発がん性のクラス分類の定義を記す。

IARC

- 1 : 作用因子はヒト発がん性がある
- 2A: 作用因子は恐らくヒト発がん性がある
- 2B: 作用因子はヒト発がん性の可能性がある
- 3 : 作用因子はヒト発がん性については分類することができない
- 4 : 作用因子は恐らくヒト発がん性がない

日本産業衛生学会

- 1: 人間に対して発がん性があると判断できる物質
- 2: 人間に対しておそらく発がん性があると判断できる物質

- 2A: 証拠が比較的十分
- 2B: 証拠が比較的十分でない

ACGIH

- A1 : 確認されたヒト発がん性因子
- A2 : 疑わしいヒト発がん性因子
- A3 : 確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明
- A4 : ヒト発がん性因子として分類できない
- A5 : ヒト発がん性因子として疑えない

NTP

- K: ヒト発がん性因子であることが知られている
- R: 合理的にヒト発がん性因子であることが予測される

EU CLP

- 1A: ヒトへの発がん性が知られている物質。
- 1B: ヒトへの発がん性があるとみなされるべき物質。

USEPA

2005年 ガイドライン

- CaH: ヒト発がん性である
- L: ヒト発がん性である可能性が高い
- S: 発がん性を示唆する証拠がある
- I: 発がん性を評価する情報が不十分
- NL: ヒト発がん性の可能性が高くない因子

1996年 草案ガイドライン

- K/L: ヒト発がん性が知られている/可能性が高い
- CBD: ヒト発がん性を決定できない
- NL: ヒト発がん性の可能性が高くない

1986年 ガイドライン

- A: ヒト発がん性因子
- B: 恐らくヒト発がん性因子
- B1: 疫学的研究で限定されたヒト発がん性の証拠がある作用因子
- B2: 動物での十分な証拠があり、かつ疫学的研究でヒトでの発がん性の不十分な証拠があるか、またはない作用因子
- C: ヒト発がん性の可能性がある因子
- D: ヒト発がん性に分類できない
- E: ヒト発がん性なしという証拠がある

■生殖発生毒性(CLP)

		Repr			Repr
		1A	1B	2	化管法クラス
2-39	disodium 4-amino-3-[[4'-[(2,4-diaminophenyl)azo][1,1'-biphenyl]-4-yl]azo]-5-hydroxy-6-(phenylazo)naphthalene-2,7-disulphonate; C.I. Direct Black 38			●	3
2-91	quinomethionate; chinomethionat (ISO); 6-methyl-1,3-dithiolo(4,5-b)quinoxalin-2-one			●	3
S28	diisobutyl phthalate		●		2
S54	oxadiargyl (ISO); 3-[2,4-dichloro-5-(2-propynyloxy)phenyl]-5-(1,1-dimethylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one			●	3
S64	formamide		●		2

■生殖発生毒性(根拠)

	物質情報			根拠情報	
	PRTR指定物の物質名(CAS)	物質名(CAS)	生殖発生毒性	出典	対象CAS
2-39	ニナトリウム=4-アミノ-3-[(14'-[2,4-ジアミノフェニル]ジアゼニル)ピフェニル-4-ヒドロキシ-6-(フェニル)ジアゼニル]ナフタレン-2,7-ジスルホナート	ニナトリウム=4-アミノ-3-[(14'-[2,4-ジアミノフェニル]ジアゼニル)ピフェニル-4-ヒドロキシ-6-(フェニル)ジアゼニル]ナフタレン-2,7-ジスルホナート	3	政府GHS分類(平成30年度)	1937-37-7
					<p>【区分2】</p> <p>【分類根拠】</p> <p>(1)から妊娠マウスを用いた後の発毒毒性影響として、雄動物の生殖器および精子形成への有害影響の報告があるが、親動物の一般毒性影響の記述がなく親動物への毒性作用による二次的影響かどうか判断できない。(2)として、米国TSCA申請データとして、動物種、投与経路が不明であるが、妊娠動物を用いた催奇形性試験で母動物の一般毒性用量で奇形発生率の増加がみられたとの報告があることから、本項は区分2とした。</p> <p>【根拠データ】</p> <p>(1)妊娠6~12日のマウスに2500または1,000 mg/kg/dayを経口投与した結果、雄動物に精巣重量の減少、精細管の萎縮、精細管における生殖細胞欠損が認められた(NICNAS IMAP (Accessed Dec. 2018)).</p> <p>(2)TSCA申請データとして、妊娠6~15日の母動物(動物種不明)に投与(経路不明)した結果、母動物に肝臓重量増加がみられる用量(100 mg/kg/day)で、胚/胎児吸収の増加、奇形胎児発生率の増加、骨格奇形の増加がみられた(HSDB(2003)).</p> <p>【参考データ等】</p> <p>(3)妊娠7~9日のラットに約40 mg/kg/dayを皮下投与した結果、母動物(16例)のうち3例が死亡し、4例に全胚吸収が認められたが、生存胎児に奇形はみられなかった(IARC 29(1982)).</p> <p>(4)EU CLPではRepr. 2に分類されている。</p>
2-91	6-メチル[1,3]ジチオロ[4,5-b]キノキサリン2-オン	6-メチル[1,3]ジチオロ[4,5-b]キノキサリン-2-オン	3	食品安全委員会食薬評価書(平成30年度)	2439-01-2
					<p>各種毒性試験結果から、キモチオナート投与による影響は、主に造血系(貧血及び脾臓外造血)、肝臓(肝細胞実質性及びクッパー細胞集塊)、精巣(精子形成減少・ラット)及び精巣上体(精子数減少・ラット)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた繁殖試験の高用量で成熟過程にある精巣上体精子の減少による雄性不妊が認められた。</p> <p>12. 生殖発生毒性試験</p> <p>(3)1世代繁殖試験(ラット)</p> <p>3世代繁殖試験(ラット) [12.(2)]の500 ppm 投与群で雄性不妊が認められたことから、確認試験としてWistar Hannover ラット(一群雄雌各24匹)を用いた混種(原体重0.250及び500 ppm 平均採体数取量は第31世代)投与による1世代繁殖試験が実施された。</p> <p>500 ppm 投与群では雄親動物で精子数減少等の生殖毒性が認められ、雌では発情周期が延長し、交尾率に影響はなかったが妊娠動物が増えなかった。成熟過程にある精巣上体精子の減少が生じた雄性不妊の要因であると考えられた。250 ppm 以上投与群の親動物及び250 ppm 投与群の産動物において体重増加抑制等が認められた。本試験は3世代繁殖試験の追加試験として2用量で実施されたため、無毒性量は判断されなかったが、本剤投与による高毒性プロファイルは把握可能と考えられたことから、食品安全委員会は本試験を評価資料とした。</p>
S28	ジノプロテル=フタラト	ジノプロテル=フタラト	2	政府GHS分類(平成30年度)	84-69-5
					<p>【区分1B】</p> <p>【分類根拠】</p> <p>(1)より明確な母動物毒性がない用量で、発生影響として吸収率の増加、外表・内臓・骨格奇形の発生率増加がみられたこと、(2)より母動物毒性がない用量で、雄動物に抗アンドロゲン作用を示唆する所見、性成熟遅延がみられ、成熟後の雄には精巣及び精子への傷害、生殖器官の発達障害、奇形の増加がみられたことから、本項は区分1Bとした。</p> <p>【根拠データ】</p> <p>(1)妊娠ラットの妊娠6~20日に本物質250~1,000 mg/kg/dayを強制経口投与した催奇形性試験の結果、母動物には500 mg/kg/day以上で体重増加量の減少がみられたが、妊娠子宮重量で補正した胚の体重増加量では有意差はなく、他には最高用量(1,000 mg/kg/day)まで明確な一般毒性影響はみられていない。750 mg/kg/day以上で吸収率の増加、胎児に外表面(神経管閉鎖不全、無眼症)、内臓奇形(尿管及び血管の欠損)、骨格奇形(胸骨部分の癒合と骨髄骨の奇形)の発生率増加、1,000 mg/kg/dayで雄胎児に精巣下降不全の発生率増加が認められた(SVHC提案理由書(2009)、US CPSC(2011)).</p> <p>(2)妊娠ラットの妊娠12~21日に本物質125~625 mg/kg/dayを強制経口投与し、分娩後の出生数を最長で生後122日まで観察した発毒毒性試験の結果、母動物には最高用量(625 mg/kg/day)まで異常は認められなかった。一方、産動物では25 mg/kg/day以上で成熟後の雄に精巣精細管の萎縮(中等度~重度)、及び精巣上体における乏精子症ないし無精子症、250 mg/kg/day以上で生後1日目の胎児にAGD(胚発生期間)の減少、生後12~14日目の雄児に乳輪・乳頭の遅延、成熟後の雄に精巣・精巣上体の未発達ないし欠損、500 mg/kg/dayで胚発生期間の延長(最高用量群は尿道下裂のため観察不能)、500 mg/kg/day以上で成熟後の雄に奇形(尿道下裂、陰茎骨の露出、精巣の無い陰茎)の増加が認められた(SVHC提案理由書(2009)、US CPSC(2011)).</p> <p>【参考データ等】</p> <p>(3)母親と男児のペア-85組を対象とした研究において、妊娠の尿中フルタロノプロテル(MBP:本物質の一次代謝物)レベルと男児のAGI(肛門生器インデックス)値とは逆相関すること、年齢に対するAGIが25パーセント未満とAGIの小さい男児の妻集団では潜伏精巣(停留精巣)の発生率が高かった。例数が85例と少ないこと、母親の尿中MBP測定が1時点のみで妊娠期間の平均は高レベルを反映しているとは限らないなど制限はあるが、本結果は出生前の環境中フルタロノプロテル曝露が男児の生殖器官発達に影響を及ぼすとの仮説を支持する報告とされている(SVHC提案理由書(2009)、US CPSC(2011)).</p>
S54	5-tert-ブチル-3-[2,4-ジクロル-5-(フロバ-2-イン-1-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	5-tert-ブチル-3-[2,4-ジクロル-5-(フロバ-2-イン-1-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	3	食品安全委員会食薬評価書(平成15年度)	39807-15-3
					<p>12. 生殖発生毒性試験</p> <p>(2)発生毒性試験(ラット)</p> <p>SD ラット一群雌 25 匹の妊娠 6~15 日に強制経口(原体重 0.20, 80 及び 320 mg/kg/体重/日)投与する発生毒性試験が実施された。</p> <p>母動物では 320 mg/kg 体重/日投与群で対照群に比して 11%の体重増加抑制が認められた。胎児では 320 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められ、矮小児、胎児の蛋白化及び骨化遅延の発現頻度の上昇が認められた。</p> <p>本試験において、320 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重、矮小児等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 90 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。</p>
S64	ホルムアミド	ホルムアミド	2	政府GHS分類(平成26年度)	75-12-7
					<p>【区分1B】</p> <p>マウスを用いた経口経路(飲水)での連続交配試験において、親動物毒性(体重増加抑制)がみられる用量(750 ppm(144-226 mg/kg/day))において生殖能に影響(受精率の低下、同腹児数の減少)がみられたとの報告がある(NTP DB (Access on 2014), SIDS(2013)). マウスを用いた経口経路(強制)での催奇形性試験において、母動物毒性がみられない用量(198 mg/kg/day)において胎児に骨格奇形(脳ヘルニア、前蝶形骨形成不全、下顎小顎、口蓋裂、歯槽骨、椎体裂及び形成不全)がみられたとの報告がある(SIDS(2013)). 以上のように、親動物毒性がみられない用量において、胎児に奇形がみられたことから区分1Bとした。</p>

■感作性

	分類結果あり	EU CLP	ACGIH ACGIH	産衛学会 産衛学会	クラス案
S25	●		RSEN		↓ 2種候補から除外

■大気環境基準

新規SDS候補	日本 環境基準		WHO	
	基準値 [mg/m3]	クラス	基準値 [mg/m3]	クラス

なし

■水質環境基準

新規SDS候補	日本・環境基準			日本・要監視			WHO			EPA		
	(参考) 対象物質	基準値[mg/L]	クラス	(参考) 対象物質	基準値[mg/L]	クラス	(参考) 対象物質	基準値[mg/L]	クラス	(参考) 対象物質	基準値[mg/L]	クラス
なし												

なし

■農薬ADI

	新規SDS候補	食品安全委員会		JMPR		JECFA	
		農薬ADI [mg/kg/day]	クラス	農薬ADI [mg/kg/day]	クラス	農薬ADI [mg/kg/day]	クラス
2-26	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素	0.021		0.005	3	0.005	3

修正(物質番号)

No.	品名	仕様	単位	数量	数量												計	単位	計	単位	計
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					
1	
2	
...	
...	
...	
...	
...	

■ TWA

↓ TWA根拠が急性毒性(症状が眼、上部気道、下部気道、皮膚刺激等に限定されるもの)はクラス付与対象外

↓ TWA根拠が急性毒性(症状が眼、上部気道(urt)、下部気道、皮膚刺激等に限定されるもの)はクラス付与対象外

物質情報		ACGIH										産衛学会				
日本語名	TWA クラス	化管法 クラス	TWA 値	状態	MW	TWA数 値 [mg/m3]	症状	Docu- men- tation date	化管法 クラス	TWA [mg/m3]	TWA数 値 [mg/m3]	形態	症状	提案年 度		
S25	2	2	0.2 ppm	0.2	気体	112.11	0.91706	Eye & URT irr-asthma	2017							

2種候補
から除
外

■生態毒性

561	化審法スクリーニング評価	3-ヘキセルサリチレート	化審法スクリーニング評価		あり	甲殻類					急性	EC50		2.7					平成29年11月24日	2	関数修正	
562	化審法スクリーニング評価	1, 2, 4, 5-ベンゼンチトラカルボン酸	化審法スクリーニング評価		あり	菌類					急性	EC50		8.1					平成30年11月16日	2	関数修正	
563	化審法スクリーニング評価	1, 2, 4, 5-ベンゼンチトラカルボン酸	化審法スクリーニング評価		あり	菌類					慢性	NOEC		6.25					平成30年11月16日	2	関数修正	
563	化審法スクリーニング評価	1, 2, 4, 5-ベンゼンチトラカルボン酸	化審法スクリーニング評価		あり	甲殻類					急性	EC50		63					平成30年11月16日	2	関数修正	
566	環境省調査	2-メチル-N-(4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)プロピル)ベンザミド	U.S.EPA AQUIRE	2-Methyl-N-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)propanamide	あり	魚類	Oryzias latipes	メダカ		7 day		NOEC	BCM		0.02 mg/L			Ref N: 92395	2004		関数修正	
566	環境省調査	2-メチル-N-(4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)プロピル)ベンザミド	U.S.EPA AQUIRE	2-Methyl-N-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)propanamide	あり	魚類	Oryzias latipes	メダカ		7 day		NOEC	BCM		20 mg/L			Ref N: 92395	2004		関数修正	
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat chloride-BAS-093-W formulation	あり	藻類	Anabaena-flo-squa			7 day		EC50			144 ppb				1999		修正(当該物質は候補から除外)	
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat chloride-BAS-093-W formulation	あり	藻類	Nostoc-pallidula			7 day		EC50			144 ppb				1999		修正(当該物質は候補から除外)	
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat chloride-BAS-093-W formulation	あり	藻類	Skeletonema-coastatum			7 day		EC50			144 ppb				1999		修正(当該物質は候補から除外)	
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat chloride-BAS-093-W formulation	あり	藻類	Pseudo-nitzschia-subcapitata			7 day		EC50			144 ppb				1999		修正(当該物質は候補から除外)	
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat chloride-BAS-093-W formulation	あり	藻類	Isomerygma			14 day		EC50			144 ppb				1999		修正(当該物質は候補から除外)	
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat chloride	あり	甲殻類	Daphnia-magna			21 day		NOEC			124 ppm				1999		修正(当該物質は候補から除外)	
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	甲殻類	Eastern-oyster-(shell-deposition-or-embryotoxicity)-(Grossostrea-virginica)			96 h		急性	LC50		124 ppm	未測					修正(当該物質は候補から除外)	
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	甲殻類	Waterflea-(Daphnia-magna)					慢性	MATD	mortality-of-adults	144 ppm							関数修正
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	甲殻類	Waterflea-(Daphnia-magna)			48 h		急性	LC50		604 ppm							修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat chloride	あり	魚類	Lepomis-macrochirus			96 h		LC50			89 ppm					1991		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	魚類	Bluegill-sunfish-(Lepomis-macrochirus)			96 h		急性	LC50		89 ppm	未測						修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	魚類	Rainbow-trout-(Oncorhynchus-mykiss)			96 h		急性	EC50		99 ppm	未測						修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride	あり	魚類	Oncorhynchus-mykiss			96 h		EC50			99 ppm					1994		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride	あり	魚類	Oncorhynchus-mykiss			28 day		NOEC			100 ppm					1993		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	魚類	Rainbow-trout-(Oncorhynchus-mykiss)					慢性	NOEC	none(growth-mortality-ep)	100 ppm							修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride	あり	甲殻類	Daphnia-magna			48 h		EC50			106 ppm					1994		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	甲殻類	Waterflea-(Daphnia-magna)			48 h		急性	LC50		106 ppm	未測						修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride-BAS-093-W formulation	あり	甲殻類	Daphnia-magna			48 h		EC50			1164 ppm					1973		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride	あり	甲殻類	Ameletomyia-bahia			96 h		LC50			126 ppm					1995		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	甲殻類	Mayfly-(Ameletomyia-bahia)			96 h		急性	LC50		126 ppm	未測						修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride	あり	魚類	Cyprinodon-variegatus			96 h		EC50			141 ppm					1995		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	魚類	Sheepshead-minnow-(Cyprinodon-variegatus)			96 h		急性	EC50		141 ppm	未測						修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	魚類	Rainbow-trout-(Oncorhynchus-mykiss)			96 h		急性	EC50		700 ppm							修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride-BAS-093-W formulation	あり	魚類	Oncorhynchus-mykiss			96 h		EC50			1500 ppm					1973		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	United-States-Environmental-Protection-Agency-(EPA)-Pesticides-Registration-Eligibility-Decision	maproquat-chloride	あり	魚類	Bluegill-sunfish-(Lepomis-macrochirus)			96 h		急性	LC50		2500 ppm							修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	EPA/Pesticide-Ecotoxicity-Database	Maproquat-chloride-BAS-093-W formulation	あり	魚類	Lepomis-macrochirus			96 h		LC50			5600 ppm					1973		修正(当該物質は候補から除外)
649	環境省調査	メジロトコロシ	水産動植物の被害防除に係る農薬登録基準	メジロトコロシ	あり	魚類		メダカ		96 hour		急性	LC50		56800 μg/L							修正(当該物質は候補から除外)

■生態毒性

649	環境有害性	水産動物の被害割合に依る基準を 満たす	水産動物の被害割合に依る基準を 満たす	多い	甲殻類		水産動物		48	hour	急性	EC50			67000	μg/L							修正（当該物質 は候補から除 外）
650	環境有害性	水産動物の被害割合に依る基準を 満たす	水産動物の被害割合に依る基準を 満たす	多い	藻類	D-xylophosphate			72	hour	急性	ErD50	>		660000	μg/L							修正（当該物質 は候補から除 外）